



TERAPIAS BIOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER

Trabajo fin de grado.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
Autores: Sara Barba Villanueva y Juan Prieto Montón

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más importantes a nivel mundial, tanto en incidencia como en mortalidad. La terapia antineoplásica por excelencia es la quimioterapia, basada en fármacos de acción inespecífica que los hacen presentar una elevada toxicidad y efectos secundarios. Con el objetivo de solucionar estos problemas, se están desarrollando cada vez más una serie de tratamientos dirigidos diseñados para bloquear de forma específica el proceso tumoral. Así, las terapias biológicas representan una alternativa importante en el tratamiento contra el cáncer, con una elevada eficacia y un perfil de efectos secundarios en general mucho más tolerable.

OBJETIVOS

- 1
- Proporcionar una visión general sobre el cáncer y el papel de las terapias biológicas para su tratamiento.
- 2
- Presentar Describir algunos de los cánceres más importantes y desarrollar el desarrollo y disponibilidad los fármacos biológicos que se utilizan en la actualidad para cada uno de ellos.
- 3
- Aclarar los pasos futuros en la investigación de nuevas terapias biológicas.

RESULTADOS

ANTICUERPOS MONOCLONALES			
Anticuerpos homogéneos producidos por una célula híbrida, producto de la fusión de un clon de linfocitos B, de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral. Son capaces de unirse específicamente a moléculas con carácter antigénico.			
MOLÉCULA	ANTÍGENO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES
Trastuzumab (HERCEPTIN®)	HER2	Unión al subdominio IV ➡ Inhibe la vía de señalización de HER2o precoz independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular.	Cáncer de mama metastásico HER2 positivo y cáncer gástrico metastásico. MONOTERAPIA O COMBINADO
Bevacizumab (AVASTIN®)	VEGFR	Unión a todas las isoformas de VEGF impidiendo que se unan a sus receptor ➡ Inhibe el crecimiento tumoral, reduciendo la vascularización tumoral.	Cáncer metastásico colorrectal, cáncer de mama metastásico, CPNM metastásico recidivante, cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario. MONOTERAPIA O COMBINADO
Ramucirumab (CYRAMZA®)	EGFR	Unión al dominio extracelular del receptor VEGFR-2, mediador clave de la angiogénesis ➡ Inhibe interacción entre VEGF-VEGFR-2 al bloquear la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D, por tanto no hay activación.	Cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia. MONOTERAPIA O COMBINADO
Cetuximab (ERBITUX®)	EGFR	Competidor de los ligandos naturales del receptor, bloqueando su unión ➡ Inhibe la dimerización y en consecuencia la acción del receptor.	Cáncer colorrectal metastásico con gen RAS tipo nativo y en células escamosas de cabeza y cuello. MONOTERAPIA O COMBINADO

INHIIBIDORES DE TIROSINQUINASAS			
Fármacos dirigidos contra las proteínas tirosinquinasa, implicadas en procesos de señalización, crecimiento y multiplicación celular.			
MOLÉCULA	ANTÍGENO	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES
Imatinib (GLEEVEC®)	KIT, FLT3, CSF, PDGF	Competidor del ATP por la unión a la conformación inactiva BCR-ABL kinasa. ➡ Inhibe la fosforilación de la proteína tirosinquinasa y en consecuencia el crecimiento de las células. Favorece también la apoptosis.	Leucemia mieloide crónica , cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) y en el cáncer del estroma gastrointestinal. MONOTERAPIA
Erlotinib (TARCEVA®)	EGFR	Competidor reversible del ATP por la unión al dominio tirosinquinasa del EGFR ➡ Inhibe la fosforilación y, en consecuencia, la cascada de señalización.	CPNM metastásico con mutaciones activadoras de EGFR tras fracaso con quimioterapia, y en cáncer de páncreas. MONOTERAPIA O COMBINADO
Regorafenib (STIVARGA®)	VEGFR, KIT, RAF1, BRAF, BRAFV600E, TIE2, PDGFR, FGFR	Inhibe directamente proteínas quinasas implicadas en el crecimiento y la progresión del tumor, como las implicadas en la angiogénesis (VEGFR-1, VEGFR-2, TIE2), en la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR).	Cáncer colorrectal metastásico y tumor del estroma gastrointestinal metastásico o irresecable. MONOTERAPIA
Sunitinib (SUTENT®)	VEGF, KIT, PDGF-α y β, FLT3, RET, VFS-1R	Unión a los receptores tirosinquinasa ➡ Impide su fosforilación y así inhibe el crecimiento tumoral.	Tumor del estroma gastrointestinal metastásico y/o no resecable, carcinoma de células renales metastásico, y tumores neuroendocrinos pancreáticos. MONOTERAPIA

OTRAS TERAPIAS

➔ **INTERLEUCINAS:** Proteínas solubles de bajo peso molecular que ejecutan múltiples funciones importantes en la reacción inmunitaria normal del cuerpo, así como funciones relacionadas con el crecimiento celular, inmunidad, diferenciación tisular e inflamación

MOLÉCULA	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES
IL-2	Estimula la actividad y el crecimiento de linfocitos B y T.	Cáncer metastásico de riñón y melanoma metastásico.

➔ **INTERFERONES:** Son proteínas producidas naturalmente por el sistema inmunitario como respuesta a agentes externos, tales como virus y células cancerígenas.

MOLÉCULA	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES
Interferón-α	Activa leucocitos e inhibe el crecimiento de células tumorales o promueve su muerte.	Melanoma, sarcoma de Kaposi y varios cánceres hematológicos.

➔ **FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS:** estimulan las células madre de la médula ósea para que se dividan y se conviertan en leucocitos (**Filgastrim** y **Sargramostim**), plaquetas (**Oprelvekin**) y eritrocitos (**Eritropoietina**)

➔ **VACUNAS TERAPÉUTICAS:** Refuerzan el sistema inmune para hacer frente a un cáncer ya existente.

MOLÉCULA	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES
Sipuleucel-T (Provenge=suspendido)	Estimulan la producción de linfocitos T específicos frente al antígeno FAP.	Cáncer de próstata metastásico tras fracaso del tratamiento hormonal.

➔ **VACUNAS PROFILÁCTICAS:** Su objetivo es impedir la aparición del tumor en personas sanas. Se centran, sobre todo, en patógenos infecciosos que contribuyen a la aparición de cáncer. Se encuentran aprobadas **Gardaxil®** y **Cervarix®**, frente a los tipos 16 y 18 del VPH, causante del 70% tumores de

FUTURAS MOLÉCULAS			
MOLÉCULA	USO POTENCIAL	MOLÉCULA	USO POTENCIAL
Dasatinib (SPYCEL®)	Inhibidores de tirosinquinasa en estudios para su aprobación como tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a castración	Alectinib	Inhibidor del receptor tirosinquinasa ALK de última generación, futuro tratamiento de CPNM ALK positivo.
Cabozatinib (COMETRIQ®)	Inhibidor de tirosinquinasa y de EGFR-3 con posible acción terapéutica sobre numerosos tumores como el de próstata, pulmón o mama.	Ixazomib (NINLARO®)	Inhibidor del proteosoma considerado eficaz como tratamiento del mieloma múltiple.
Dovitinib	Inhibidor de EGFR con acción sobre células con la mutación T790M, de utilidad terapéutica en el tratamiento de CPNM.	Auranofin	Reduce los niveles del factor reumatoide e inhibir la proliferación linfocitaria, capaz de mejorar el pronóstico de cáncer de ovario en pacientes con deficiencia en la proteína BRCA1.
Oisemertinib (TAGRISSOTM)	Anticuerpo monoclonal anti-EFGR para posible tratamiento de CPNM en células escamosas en etapa avanzada.	Nintedonib	Inhibidor de tirosinquinasa es eficaz en el tratamiento cáncer de mama temprano HER-2 negativo en combinación con paclitaxel.
Necitumuma (PORTRAZATM)			

CONCLUSIONES

- El desarrollo y continuo avance en inmunología, genética y biología molecular ha permitido enfocar la terapia oncológica hacia una medicina personalizada.
- Así surgieron las terapias biológicas, buscando un tratamiento más selectivo que lograra una mayor eficacia y menor toxicidad.
- La escasez de procesos exclusivos de células tumorales, el desarrollo de mecanismos alternativos de crecimiento y su elevado coste son los límites de estas terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH. Biological Therapies for Cancer. 2013. Disponible en: <http://www.cancer.gov>. Fecha de acceso: 01-02-2016.

2. Finn OJ. Cancer immunology. New England Journal of Infusion Nursing 2008;358(25):2704-2715.

3. Pazdur MP, Jones JL. Vaccines: an innovative approach to treating cancer. Journal of Infusion Nursing 2007;30(3):173-178.

4. Pardoll D. Cancer immunology. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008.